

## Tumores neuroendócrinos pancreáticos: revisão histopatológica

*Pancreatic neuroendocrine tumors: histopathological review*

Isabella Lins ALENCAR<sup>1</sup>®, Julia Werner de OLIVEIRA<sup>1</sup>®, Luana Naomi MIYAWAKI<sup>1</sup>®, Camilla Rodrigues VICELLI<sup>1</sup>®, Giuliana BIAGINI<sup>1</sup>®, Samya Hamad MEHANNA<sup>2</sup>®, Gleyne Lopes Kujew BIAGINI<sup>1</sup>®

### RESUMO

**Introdução:** Os tumores neuroendócrinos pancreáticos são considerados raros. Eles são classificados em funcionantes e não funcionantes.

**Objetivo:** Definir e classificar tumores neuroendócrinos pancreáticos de acordo com sua avaliação histopatológica e imunoistoquímica, associado aos critérios diagnósticos.

**Método:** Trata-se de revisão narrativa sobre publicações encontradas no PubMed, SciELO e Google Acadêmico.

**Resultados:** Esses tumores podem ser bem ou pouco diferenciados e apresentam características microscópicas distintas. As células bem diferenciadas têm formato pequeno, núcleos uniformes redondos ou ovaís, citoplasma finamente granular indicando forte capacidade secretória e mantêm a estrutura organoide. A presença de necrose tumoral, atividade mitótica aumentada e índice de Ki-67 elevado indicam alta probabilidade de neoplasia neuroendócrina. Cromogranina A e sinaptofisina favorecem o diagnóstico do bem diferenciado. Já a marcação positiva do BCL 10 em conjunto com a ausência de expressão da cromogranina A e da sinaptofisina mostram a precária diferenciação tumoral. A presença de marcação positiva para as expressões hormonais não define o tumor como funcionante.

**Conclusão:** Houve aumento do diagnóstico de tumores neuroendócrinos pancreáticos com o uso de técnicas de imagem e a conscientização sobre a doença. A análise histopatológica com imunoistoquímica, especialmente quando há sintomas consumptivos, podem indicar o tipo do carcinoma e induzir ao mais adequado tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ilhotas pancreáticas. Tumor neuroendócrino. Carcinoma neuroendócrino. Neoplasias pancreáticas. Atividade mitótica.

### Mensagem Central

Definir e classificar os tumores neuroendócrinos pancreáticos de acordo com sua avaliação histopatológica e imunoistoquímica, associada aos critérios diagnósticos, servem para melhor atender o portador e indicar a mais adequada conduta médica. Esses tumores podem ser bem ou pouco diferenciados e apresentam características microscópicas distintas. A presença de necrose tumoral, atividade mitótica aumentada e índice de Ki-67 elevado indicam alta probabilidade de neoplasia neuroendócrina. A presença de marcação positiva para as expressões hormonais não define o tumor como funcionante.

### Perspectiva

Houve aumento do diagnóstico de tumores neuroendócrinos pancreáticos com o uso de técnicas de imagem e a conscientização sobre a doença. A análise histopatológica com imunoistoquímica, especialmente quando há sintomas consumptivos, podem indicar o tipo do carcinoma e induzir ao mais adequado tratamento.

### ABSTRACT

**Introduction:** Pancreatic neuroendocrine tumors are considered rare. They are classified into functioning and non-functioning.

**Objective:** To define and classify pancreatic neuroendocrine tumors according to their histopathological and immunohistochemical evaluation, associated with diagnostic criteria.

**Method:** This is a narrative review of publications found in PubMed, SciELO and Google Scholar. \

**Results:** These tumors can be well or poorly differentiated and have distinct microscopic characteristics. Well-differentiated cells are small in shape, have uniform round or oval nuclei, finely granular cytoplasm indicating strong secretory capacity, and maintain the organoid structure. Presence of tumor necrosis, increased mitotic activity and high Ki-67 index indicate a high probability of neuroendocrine neoplasia. Chromogranin A and synaptophysin favor the diagnosis of well-differentiated. The positive staining of BCL 10 together with the absence of expression of chromogranin A and synaptophysin show poor tumor differentiation. The presence of positive staining for hormone expressions does not define the tumor as functioning.

**Conclusion:** There was an increase in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors with the use of imaging techniques and awareness of the disease. Histopathological analysis with immunohistochemistry, especially when there are consuming symptoms, can indicate the type of carcinoma and lead to the most appropriate treatment.

**KEYWORDS:** Pancreatic islets. Neuriendocrine tumors. Neuroendocrine carcinoma. Pancreatic neoplasms. Mitotic activity.



## INTRODUÇÃO

O pâncreas é glândula anfícrina cuja porção exócrina representa cerca de 95% do órgão e é constituída de pequenas glândulas serosas tubuloacinares contendo células epiteliais piramidais muito basofílicas e lúmen central. Os ácinos pancreáticos possuem lâmina basal sustentada por rede de fibras reticulares e são responsáveis pela secreção de proteinases, amilase, lipases e nucleases. O pâncreas endócrino, por sua vez, é constituído de aglomerados celulares, denominados ilhotas de Langerhans, os quais são envolvidos por fina camada de tecido conjuntivo e formadas por 4 tipos de células principais organizadas em cordões. As células beta, alfa, PP e delta secretam, respectivamente, insulina, glucagon, polipeptídeo pancreático e somatostatina. Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEPs) se desenvolvem a partir das células endócrinas do órgão e representam 5% do total de tumores, sendo considerados de diagnóstico difícil, exigindo análise histopatológica e imunoistoquímica. Essas neoplasias são classificadas em funcionantes e não funcionantes dependendo dos sintomas que causam, sendo os primeiros responsáveis por provocar hipersecreção de hormônios gerando sinais clínicos mais evidentes. Por outro lado, TNEPs não secretantes possuem manifestações da doença menos específicas e mais relacionadas ao tamanho e sintomas obstrutivos. A classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2019) é baseada no grau de diferenciação celular, podendo ser bem ou pouco diferenciados, com a graduação G1, G2 e G3.<sup>6</sup> Essa estratificação é feita baseada no índice de proliferação celular que está relacionada à grande presença da proteína Ki-67 no citoplasma e ao seguimento do ciclo celular.<sup>7</sup>

É importante observar que houve aumento na incidência de TNEPs nos últimos anos. Isso pode ser atribuído a vários fatores, incluindo a melhoria das técnicas de imagem. No passado, sem essas técnicas, muitos deles passavam despercebidos ou eram diagnosticados erroneamente como outros tipos de tumores<sup>4</sup>. No entanto, com o desenvolvimento de métodos avançados de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET scan, tornou-se mais fácil detectar e diagnosticá-los. Essas técnicas são capazes de detectar pequenos tumores que podem não ter sido visíveis em métodos de imagem tradicionais, permitindo diagnóstico e tratamento mais precoces.<sup>7</sup> Além disso, elas também podem fornecer informações mais precisas sobre a localização e tamanho do tumor, o que pode ajudar a orientar as decisões de tratamento.

O objetivo deste estudo foi descrever a histologia do pâncreas, definir e classificar os TNEPs de acordo com sua avaliação histopatológica e imunoistoquímica, associado aos critérios diagnósticos.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão narrativa de publicações encontradas nas bases PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando os descritores “pancreatic neoplasms”, “neuroendocrine”, “well differentiated

neuroendocrine tumors”, “poorly differentiated neuroendocrine carcinomas”, “microscopic techniques” e “mitotic activity”.

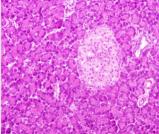
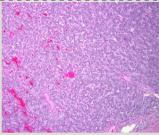
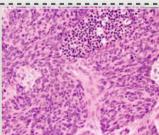
## RESULTADOS

### TNEPs bem diferenciados

As células tumorais bem diferenciadas apresentam formato pequeno, com cromatina granular “sal e pimenta”, núcleos uniformes redondos ou ovais, e grânulos secretóres citoplasmáticos. O citoplasma finamente granular indica fortemente a capacidade secretória. Eles geralmente mantêm a estrutura organoide com nichos sólidos, ou em trabéculas, ou ainda lembrando formatos de fitas e formações tubuloacinares. A anofilia que é capacidade de um material de absorver e reter a cor de uma tinta ou corante é característica importante para a identificação de células e tecidos em lâminas de histologia. A visualização de corpos psamomatosos, grânulos formados a partir de pequenas moléculas de material de origem celular e ricos em componentes lipídicos, podem ajudar a identificar o somatostinoma.<sup>9</sup> Tipicamente os corpos psamomatosos se apresentam como grânulos de material escuro, com centro claro, e se assemelham à semente de abóbora. A deposição amiloide, mais relacionada ao insulinoma, consiste em filamentos amorfos de material proteico, parecidos à uma rede de arame. Estes filamentos são formados a partir de pequenas moléculas de material de origem celular e são ricos em componentes lipídicos.<sup>1</sup>

### TNEPs pouco diferenciados

Os sinais microscópicos de malignidade ou TNEPs pouco diferenciados incluem atipia nuclear, aumento da atividade mitótica e necrose tumoral. A atipia é caracterizada por núcleos aumentados e de forma irregular com padrões de cromatina atípicos. A necrose tumoral é caracterizada pela presença de células mortas no tumor, o que pode indicar que o tumor está crescendo rapidamente e tem maior probabilidade de se espalhar. As células também têm tamanhos e formas variadas com perda da direção sem características que lembrem os formatos tubuloacinares originais. Lençóis de células ou nichos sólidos celulares com marcada atipia e perda da característica de sal e pimenta caracterizam os carcinomas neuroendócrinos.<sup>9</sup> São subdivididos em de pequenas ou grandes células. Os de células pequenas possuem elevada razão núcleo/célula, além de hipercromasia nuclear e a presença de “molding”, ou molde, estrutura formada por células tumorais que cresceram em torno de vaso sanguíneo ou linfático. Essas células do tumor pouco diferenciado são arredondadas e apertadas, lembrando um molde de borda irregular. A técnica usada para destacar esta estrutura é a imunoistoquímica, usada para ajudar na identificação do tipo específico de tumor. Os carcinomas de células grandes mostram citoplasma com característica anfílica e nucléolos mais proeminentes.<sup>2</sup> É também comum o achado de células em apoptose e sinais de necrose. Essas diferenças podem ser visualizadas na Figura.

	Histologia	Descrição
Pâncreas normal		Núcleos esféricos, cromatina descondensada e relativamente clara. Cada ácino conecta-se diretamente com um pequeno e estreito ducto excretor.
Tumor bem diferenciado		Neoplasia neuroendócrina bem circunscrita e monótoma disposta em ninhos e cordões de células tumorais separadas por um delicado estroma fibrovascular. (10x)
Tumor pouco diferenciado		Ninhos de células tumorais neuroendócrinas caracterizadas por núcleos redondos a ligeiramente alongados, finamente granulares (padrão de cromatina sal e pimenta), nucelóis discretos e uma quantidade escassa a moderada de citoplasma eosinofílico pálido. (20x)

**FIGURA** - Exemplos de imagens na histopatologia com as respectivas características que favorecem a diferenciação entre tumores neuroendócrinos bem e pouco diferenciados

### Biomarcadores nos TNEPs

Atualmente são citadas como características que indicam alta probabilidade de estarmos frente à neoplasia neuroendócrina: a presença de necrose tumoral, a atividade mitótica aumentada  $> 20/10$  em campos de grande aumento, e o índice de Ki-67 elevado  $> 20\%$ .<sup>7</sup>

A análise imunoistoquímica com outros marcadores é complementar e havendo positividade para a cromogranina A o diagnóstico tende a indicar tumor bem diferenciado. Porém, a marcação para cromogranina A também pode aparecer de maneira focal em alguns pouco diferenciados. A marcação positiva para sinaptotofisina é frequentemente forte e difusa nos casos dos bem diferenciados e costuma ser fracamente positiva ou até mesmo negativa nos carcinomas. Já a marcação positiva para a expressão hormonal, tanto de insulina como de glucagon, somatostatina e polipeptídio pancreático não indica tumor funcionante. É necessária correlação clínica com as respectivas dosagens hormonais séricas para estabelecer a capacidade secretória do tumor.<sup>2</sup>

Mais recentemente a pesquisa do marcador BCL 10 - proteína celular presente em células tumorais neuroendócrinas pancreáticas - pode auxiliar na diferenciação entre TNEPs bem diferenciados e os com pouca diferenciação. Quando presente, o marcador BCL 10 indica que as células tumorais contêm elevada quantidade desta proteína que está envolvida na regulação do ciclo celular. Não há proporção específica que possa ser associada à malignidade quando o marcador BCL 10 é positivo.<sup>4</sup> A presença desta proteína

pode ser usada como indicador de malignidade em alguns casos, mas não é confiável por si só.

O diagnóstico final depende da análise de outras características celulares, como corpos psamomatosos, formação amiloide e outras estruturas, ou seja, o conjunto da análise histológica associado à clínica e exames laboratoriais é imprescindível.<sup>1</sup>

### DISCUSSÃO

O aumento da incidência de TNEPs provavelmente se deve a uma combinação de fatores, incluindo a melhoria das técnicas de imagem, o aumento da conscientização sobre a doença e possivelmente mudanças nos fatores de risco.<sup>1</sup> Como resultado, é importante que patologistas e outros profissionais de saúde se mantenham atualizados com as últimas opções de diagnóstico e tratamento para TNEPs. Outro ponto interessante para ser discutido é sobre os campos de aumento em que são observadas as alterações. O termo técnico usado para descrever as alterações cito e histológicas se referem à sigla "HPA" (high power field) que em português é descrita como "campo de grande aumento".<sup>8</sup> Para entender melhor como as características que definem ser o TNEP bem ou pouco diferenciado temos de definir os nomes das ferramentas usadas para aproximar a imagem e estabelecer o ritual necessário para o ajuste. A lente da objetiva de alta potência amplia a amostra mais do que a lente da objetiva de baixa potência, e a ocular também fornece ampliação adicional. A magnificação total alcançada combinando as duas lentes é chamada de "alta potência" ou "alta ampliação" e varia dependendo do tipo de microscópio e das lentes objetiva e ocular usadas. Tipicamente, uma lente da objetiva de alta potência amplia a amostra de 40-100 vezes, e a ocular fornece ampliação adicional de 10 vezes. Isso resulta em magnificação total de 400-1.000 vezes para um campo de alta potência típico. No entanto, a magnificação real pode variar dependendo do microscópio e das lentes específicas utilizadas.<sup>3</sup>

Assim, sentimos falta nas publicações e também nas diretrizes de uma barra de escala nas imagens de microscopia. Isso porque para melhor e ideal comparação das características visualizadas nas amostras, apenas a informação da magnificação não representa o cenário real. Sabe-se, por exemplo, que a foto pode ter tido seu tamanho alterado durante a edição da publicação, o que afeta o aumento utilizado na aquisição da imagem pelo microscópio e, consequentemente, a sua interpretação.

Na prática diária esta revisão histopatológica pode ser de ajuda tanto para clínicos como para oncologistas, lembrando que em indivíduos assintomáticos os achados histopatológicos incidentais com presença de biomarcadores, como a sinaptotofisina e cromogranina-A, além da avidez difusa na cintilografia com octreotídeo, são preditores de TNEPs bem diferenciados.<sup>5</sup> Já quando existem sintomas associados à malignidade, os marcadores plasmáticos para carcinoma - exemplo o antígeno carcinoembrionário - encontram-se elevados, e se for detectada somente atividade focal, fraca ou negativa na cintilografia com octreotídeo, a conclusão

pesará muito a favor do carcinoma neuroendócrino pancreático.<sup>9</sup>

## CONCLUSÃO

O aumento da incidência de TNEPs é atribuído à combinação de fatores, como melhorias nas técnicas de imagem e conscientização sobre a doença. Para diagnóstico e tratamento adequados, é importante que patologistas e outros profissionais de saúde se mantenham atualizados. A presença de uma barra de escala nas imagens de microscopia pode enriquecer a interpretação das características visualizadas nas amostras.

### Trabalho realizado na

<sup>1</sup> Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;  
<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum  
 Financiamento: Nenhum

Recebido em: 28/11/2022  
 Aceito em: 02/03/2023

**Correspondência:**  
 Gleyne Lopes Kujew Biagini  
 E-mail: gleynebiagini@gmail.com

**Contribuição dos autores**  
 Conceituação: Isabella Lins Alencar  
 Investigaçāo: Julia Werner de Oliveira  
 Metodologia: Camilla Rodrigues Vicelli  
 Administração do projeto: Luana Naomi Miyawaki, Giuliana Biagini  
 Redação [esboço original]: Samya Hamad Mehanna  
 Redação [revisão e edição]: Gleyne Lopes Kujew Biagini

### Como citar:

Alencar IL, de Oliveira JW, Miyawaki LN, Vicelli CR, Biagini G, Mehanna SH, Biagini GLK. Tumores neuroendócrinos pancreáticos: revisão histopatológica. Rev. BioSCIENCE 2023; 81(1):

## REFERÊNCIAS

1. Couvelard A, Cros J. An update on the development of concepts, diagnostic criteria, and challenging issues for neuroendocrine neoplasms across different digestive organs. *Virchows Arch.* 2022;480(6):1129-1148.
2. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol.* 2020;96:8-33.
3. Cree IA, et al. Counting mitoses: SI(ze) matters! *Mod Pathol.* 2021;34(9):1651-1657.
4. Fang JM, Shi J. A Clinicopathologic and Molecular Update of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms With a Focus on the New World Health Organization Classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(11):1317-1326.
5. Haeger A, et al. Al[18F]F-NOTA-Octreotide Is Comparable to [68Ga]Ga-DOTA-TATE for PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumours in the Latin-American Population. *Cancers.* 2023;15(2):439-442.
6. Lokuhetty D, et al. WHO classification of tumours – digestive system tumours. 5th ed. [place unknown]: [publisher unknown].
7. McCall CM, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(11):1671-1677.
8. Rindi G, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-1786.
9. Singh AD, K.D. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology.* 2018;72(1):168-177.